

Comunicación: Administración de albúmina humana en caninos cachorros con gastroenteritis hemorrágica.

Communication: Administration of human albumin in canine puppies with hemorrhagic gastroenteritis.

Sanz, Lina¹ MV, **López, Francisco**² MV.

Resumen

Se entregan los antecedentes acerca de la utilización de albúmina humana en pacientes veterinarios y se describe su uso exitoso en tres cachorros que cursaron con gastroenteritis hemorrágica e hipoalbuminemia ingresados al Hospital Veterinario de Santiago en Septiembre de 2010.

Palabras clave: *Albúmina sérica humana, gastroenteritis hemorrágica, parvovirus.*

INTRODUCCIÓN

Se reconoce en todo el mundo que en la práctica veterinaria la consulta de problemas gastrointestinales se encuentra entre las razones más comunes por la que los dueños de mascotas buscan médicos veterinarios.¹

La gastroenteritis es un término amplio, utilizado para indicar la inflamación tanto de estómago como el tracto intestinal. Esta es una causa común para los vómitos de aparición aguda, anorexia y diarrea en los perros y gatos.² Dentro de las enfermedades gastrointestinales agudas, se incluyen algunas que pueden llegar a ser potencialmente mortales, como por ejemplo la dilatación vólvulo-gástrica, obstrucción intestinal, enteritis severa por parvovirus y crisis addisoniana, entre otras. Para evitar una descompensación producto de estos trastornos gastrointestinales agudos, se debe obtener una historia exacta y

realizar un examen físico completo del paciente asociado a las medidas terapéuticas correctas, las cuales deben ser monitoreadas en su efectividad.

En la gastroenteritis hemorrágica, los pacientes cursan con heces blandas con sangre y con frecuencia tienen algún tipo de inflamación o trastorno irritativo.¹

El daño de la mucosa intestinal, cuando la lesión es grave, resulta en transudación generalizada de agua y electrolitos, así como de proteínas del plasma y sangre; los mecanismos normales para el transporte de sodio también se ven alterados. Como ejemplos se incluyen la enteritis viral aguda y gastroenteritis hemorrágica canina, caracterizadas, por diarrea sangrienta severa.¹

La gastroenteritis hemorrágica del adulto

¹. Médico Veterinario, Universidad de Chile. Presidente de la Asociación Chilena de Medicina Felina ACHMEFE. Hospital Veterinario de Santiago. Centro de Referencia Médico Felino Moggie cat's (lina.sanzcat@mail.com)

². Médico Veterinario. Universidad de las Américas.

es una enfermedad de causa desconocida que se presenta con mayor frecuencia en perros de razas pequeñas.³ La fisiopatología de la enfermedad es muy similar al de la enteritis hemorrágica aguda de los seres humanos inducida por ciertas cepas enterotoxigénicas de *E. coli*. La reacción anafiláctica a las toxinas también ha sido implicada.³ El curso clínico de la enfermedad es con frecuencia hiperagudo, progresando rápidamente a la muerte si no se trata de manera agresiva y rápida.³ No hay causa conocida para la gastroenteritis hemorrágica del adulto, aunque se han sugerido *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Campylobacter* y las infecciones virales, pero no están del todo confirmadas. Otros diagnósticos diferenciales de hematemesis y diarrea hemorrágica incluyen coronavirus, parvovirus, estasis vascular, sepsis, cirrosis hepática con hipertensión portal y otras causas de shock severo.⁴

En la mayoría de los casos, la terapia de soporte incluye apoyo adecuado de líquidos, modificación de la dieta, antieméticos y agentes protectores gástricos, que suelen ser suficientes para la resolución de los signos clínicos. Sin embargo, en casos graves se puede producir una descompensación aguda. Este suele ser secundaria a la depleción de volumen, pérdidas de líquido y alteraciones ácido-base que se producen debido a que el tracto intestinal no puede desempeñar sus funciones en la homeostasis.²

La administración de antimicrobianos de amplio espectro como ampicilina (22 mg / kg cada 6h IV) y enrofloxacin (10 mg / kg cada 24 horas IV) son importantes por el alto riesgo de translocación bacteriana y sepsis que puede ocurrir, así como el controlar los vómitos con fármacos antieméticos, monitorear el recuento de plaquetas, realizar pruebas para evitar la coagulación intravascular diseminada, administrar plasma fresco congelado y heparina, según sea necesario. Cuando el vómito haya cesado durante 24 horas, se les puede ofrecer cantidades pequeñas de agua a los animales y luego una dieta blanda (por ejemplo, pollo cocido y arroz o carne molida de res cocida y arroz mezclado con queso cottage bajo en grasa).⁴

El shock de base circulatoria, se refiere a los estados de la perfusión tisular inadecuada del tejido causado al caer la presión parcial de oxígeno por debajo de un nivel crítico necesario para mantener una producción energía adecuada. El shock circulatorio puede clasificarse como hipovolémico, cardiogénico, obstructivo, o de distribución natural. El shock hipovolémico se debe a una reducción absoluta o relativa en el volumen sanguíneo.⁵

Más de un tipo de fluido se puede utilizar en la administración de fluidoterapia en shock. Dos combinaciones comunes son cristaloides con coloides o son soluciones hipertónicas salinas con

coloides. La justificación de estas combinaciones es proveer expansión del volumen de forma inmediata por medio de cristaloides o solución salina hipertónica y mantener el volumen vascular por medio de coloides. La combinación de cristaloides con coloides también se ha utilizado en pacientes con shock hipovolémico e hipoproteinemia concurrentes, como se observa en enfermedades como la gastroenteritis hemorrágica.⁵

Cuando se administran combinaciones de solución salina hipertónica y coloide, por lo general, se utilizan juntos y administrados rápidamente. Dextran-70 se utiliza con mayor frecuencia en este protocolo, pero podría ser sustituido por hidroxietilalmidón.⁵

Hoy en día, se realizan ensayos que intentan demostrar el papel terapéutico que cumple la albúmina humana en cuidados críticos veterinarios.⁶

En adición a las propiedades oncóticas y de mantenimiento del volumen intravascular, la albúmina juega un rol importante en la homeostasis, incluyendo el mantenimiento de la integridad endotelial y control de la permeabilidad; es una proteína transportadora de muchas drogas y sustancias endógenas, tiene propiedades antioxidantes, participa en el metabolismo y funciones ácido-base, reduce la agregación plaquetaria y el aumento de la antitrombina, entre otros. La albúmina también puede conferir protección contra la isquemia y reperfusión.⁷

ANTECEDENTES

La gastroenteritis es una causa común para la aparición de vómitos agudos, anorexia y diarrea en los perros y gatos, pero debe diferenciarse de otros problemas que pueden causar cuadros clínicos parecidos como la pancreatitis, hepatitis y obstrucción intestinal. La inflamación en el tracto digestivo puede deberse a una gran variedad de causas subyacentes, incluidas transgresión alimentaria, organismos infecciosos, toxinas, desregulación inmune y trastornos metabólicos, los cuales pueden ocurrir tanto en perros como gatos.²

El vómito es generalmente causado por mareo, ingestión de sustancias (por ejemplo, drogas), obstrucción de la vía gastrointestinal, dolor abdominal (especialmente del tracto digestivo), inflamación, irritación y enfermedades del tracto extragastrointestinal que pueden estimular el centro del vómito en el tallo encefálico o los quimiorreceptores de la zona gatillo. En ocasiones, enfermedades del sistema nervioso central, alteraciones del comportamiento y reacciones a estímulos específicos pueden causar vómitos. Si la causa de los vómitos no se desprende sobre

la base de la historia y los hallazgos del examen físico, el siguiente paso depende de si el vómito es agudo o crónico y si hay hematemesis. La sangre en el vómito puede ser fresca (es decir, roja) o parcialmente digerida (es decir, "granos café" o "heces").⁸

La hematemesis generalmente es causada por úlceras gastroduodenales y erosión.⁹ El médico veterinario debe buscar las causas evidentes de úlcera gastroduodenal, por ejemplo, la gastritis aguda, gastroenteritis hemorrágica, drogas ulcerogénicas, antiinflamatorios no esteroideos, dexametasona, cuadros recientes de shock hipovolémico severo, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, masas abdominales que pueden involucrar la mucosa gástrica y mastocitomas cutáneos.⁸

La diarrea, se define como el paso de las heces que contienen una cantidad excesiva de agua. Esto se traduce en un aumento anormal de las heces en su liquidez y peso. En algunos pacientes se puede presentar como un simple aumento en la frecuencia de la defecación. La diarrea también se ha descrito en términos simples como "la evacuación demasiado rápida de heces muy blandas". Sin embargo, a pesar de estas definiciones, es más importante que el clínico determine cuidadosamente lo que el dueño quiere decir exactamente cuando utiliza el término diarrea. La interpretación del propietario, a menudo, no coincide con la del clínico.¹

Existen varios esquemas de clasificación para la diarrea, con gran superposición entre las clasificaciones. Uno de los sistemas de clasificación más utilizado dispone de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la diarrea y se ordenan de la siguiente manera: diarrea osmótica, diarrea secretora, diarrea resultante de la alteración de la permeabilidad y la diarrea como resultado de la hipermotilidad o hipomotilidad.¹⁰

La fisiología normal intestinal y la salud sistémica dependen de la naturaleza semipermeable de la mucosa intestinal. Nutrientes, electrolitos y líquidos se absorben y se secretan; la mucosa y el sistema inmunológico del intestino inhibe la translocación de bacterias y toxinas bacterianas. Sin embargo, los daños microscópicos y macroscópicos a cualquiera de las células epiteliales o uniones de células epiteliales pueden conducir a una permeabilidad intestinal alterada. No sólo sustancias vitales se pierden en la luz intestinal, sino que también la alteración de la permeabilidad del intestino lo deja vulnerable a la translocación de bacterias potencialmente mortales y sus productos.¹⁰

En los animales con diarrea de origen gastrointestinal, las preguntas en la historia clínica pueden aportar pruebas de la localización anatómica de la enfermedad, ya sea de intestino delgado o

grosso. Esta diferenciación permitirá una formación más precisa de los diagnósticos diferenciales y las pruebas diagnósticas posteriores.¹⁰ Por otro lado, el vómito ocurre comúnmente en pacientes con enfermedad del intestino delgado, especialmente en los trastornos inflamatorios y parasitarios, si bien en ocasiones también se observa en pacientes con problemas de intestino grueso. Se estima que hasta un 35% de los perros con colitis aguda presentan simultáneamente vómito, exhibiendo signos típicos de diarrea de intestino grueso. La mayoría de estos pacientes que se someten a gastroscopía y colonoscopia tienen resultados normales en la biopsia de estómago. De hecho, en algunos de estos pacientes, los vómitos preceden a la aparición de diarrea por varias horas o bien por uno a dos días. Los vómitos y la inapetencia a menudo preceden a la aparición de la diarrea en los perros con enteritis por parvovirus.²

COLOIDES

El tratamiento con fluidoterapia debe ser agresivo para tratar o prevenir el shock, coagulación intravascular diseminada, hipoperfusión secundaria y falla renal secundaria a hipovolemia. Los antimicrobianos parenterales (por ejemplo, ampicilina) se utilizan a menudo por el temor a la proliferación de bacterias intestinales, pero su importancia no se ha establecido definitivamente. Si el paciente pasa a una hipoalbuminemia severa durante la fluidoterapia, los coloides sintéticos o plasma pueden ser requeridos.¹¹ Debido a que las proteínas del suero se pierden a través del tracto intestinal, se le debe prestar especial atención a la presión osmótica coloidal del paciente y asegurarse que el apoyo coloidal sea dado cuando sea necesario.¹²

Algunas de las enfermedades gastrointestinales mencionadas pueden causar enteropatía perdedora de proteínas si la inflamación y el daño a la mucosa intestinal son lo suficientemente severos.²

El mecanismo de la pérdida de proteínas puede estar relacionado con la inflamación o pérdida de la barrera gastrointestinal y puede incluir albúmina pero también otras como antitrombina III, que tienen un papel importante en la homeostasis. La albúmina, con un peso molecular de 69 kDa, contribuye significativamente a la presión oncótica. La pérdida de albúmina por el tracto gastrointestinal puede llevar a la disminución de la presión osmótica coloidal, que a menudo conduce a la pérdida de líquido del espacio intravascular. Aunque esto suele ser un proceso gradual, que puede causar cambios significativos en la compartimentación de los líquidos en el paciente, debe tenerse en consideración cuando se decide por la terapia de fluidos. Si se ha generado un tercer espacio, puede ser necesario el uso de fluidos coloidales, como el

hidroxietilalmidón (Hetastarch) o albúmina humana, en conjunto con cristaloides, con el fin de evitar más pérdidas de líquido intravascular. La albúmina tiene otros efectos beneficiosos, tales como sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.⁸

Dentro de las soluciones coloidales más utilizadas están los coloides sintéticos que incluyen el dextrans-70 y el hidroxietilalmidón (Hetastarch). Los coloides son moléculas de gran tamaño (peso molecular mayor de 20 kDa) que no atraviesan fácilmente a través del tamiz de la membrana vascular. La solución de base de la mayoría de los productos es el cloruro de sodio 0,9% y las partículas coloidales son suspendidas en el cristaloides.¹²

Los coloides sintéticos generalmente se usan en combinación con cristaloides isotónicos para mantener la adecuada expansión del volumen plasmático con una menor expansión del volumen del líquido intersticial.⁸ Apoyan a la presión osmótica coloidal y son útiles en pacientes que presentan síntomas de hipoalbuminemia. En teoría, los coloides de mayor peso molecular, debido a su tamaño molecular y su configuración, pueden sellar fugas capilares en pacientes con síndrome de fuga capilar.⁵

El Hetastarch es una solución al 6%, con partículas que van desde 10 kDa a 1.000 kDa de peso molecular, con un peso molecular promedio en número de 69 kDa y una presión oncótica de 34 mm Hg *in vitro*.¹² Infusiones a velocidad continua se utilizan a un ritmo de 0,5 a 2 ml/kg/hora en animales con una disminución aguda en la presión oncótica o los niveles de proteína total.¹³

El plasma fresco congelado es frecuentemente administrado en medicina veterinaria para el tratamiento de la coagulopatía e hipoproteinemia, así como para la provisión de α -macroglobulinas en casos de pancreatitis aguda. Los estudios demuestran los efectos beneficiosos en la administración de plasma para cada uno de estos procesos de la enfermedad pero, hasta la fecha, no se han publicado directrices veterinarias claras para la transfusión de plasma. Se recomiendan protocolos de medicina humana en coagulopatías para la administración de plasma fresco congelado. La transfusión de plasma con el fin de suplementar albúmina es costosa, se asocia con riesgo de reacción a la transfusión y requiere la administración de grandes volúmenes de plasma. Los coloides sintéticos y concentrados de albúmina de cada especie son tratamientos potencialmente más eficaces para el manejo de estados hipooncóticos resultantes de hipoproteinemia.¹⁴

En un estudio clínico se revisaron las historias de 308 pacientes que recibieron transfusiones de plasma durante el período 2006 a 2008 (112 perros y 23 gatos) y en el período 1996

a 1998 (171 perros y dos gatos). El plasma fresco congelado fue el más utilizado para la corrección de las coagulopatías. Su administración se asoció con reducción significativa del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado, pero no alteró significativamente la concentración de albúmina cuando se administró a dosis media de 15 a 18 mL/kg.¹⁴

La albúmina es una proteína que se encuentra en gran cantidad en la sangre y es responsable de aproximadamente el 70% de la presión oncótica del plasma. La albúmina desempeña muchas funciones fisiológicas, de las cuales, el mantenimiento del volumen intravascular es una de las más importantes. A nivel capilar, la presión hidrostática sólo daría lugar a una pérdida neta de líquido del espacio intravascular. Sin el efecto de contrapeso de la presión oncótica, el volumen intravascular no puede ser mantenido. El movimiento de la albúmina fuera del espacio intravascular se rige por la velocidad de escape transcapilar.¹⁵

La hipoalbuminemia es una complicación frecuente en enfermos críticos y compromete la homeostasis, pudiendo resultar en edema tisular y reducción en la entrega tisular de oxígeno. La hipoperfusión resultante puede ser responsable de disfunciones de órganos individuales o múltiples, daño endotelial y aumento de la permeabilidad vascular. En los pacientes críticamente enfermos la hipoalbuminemia puede contribuir a otras complicaciones que amenazan la vida tales como hipotensión, hipovolemia, edema pulmonar y retraso en la cicatrización de heridas.¹⁵

La albúmina es un coloide natural y, la ventaja sobre los coloides sintéticos, es que transporta drogas y tiene una actividad barredora como donante de grupos thiólicos. La infusión intravenosa de albúmina sérica humana (HSA) es una forma rápida de corregir la hipoalbuminemia y la velocidad de escape transcapilar. Se trata de un método bien documentado en los seres humanos en estado crítico de hipoalbuminemia.¹⁵

La albúmina intravenosa expande el volumen vascular, recupera la presión oncótica, ayuda a prevenir o revertir el edema intersticial, protege contra el daño por isquemia-reperfusión, reduce la permeabilidad microvascular y mejora la microcirculación.¹⁵

Además de las propiedades oncóticas y de mantenimiento del volumen intravascular, la albúmina tiene muchas funciones importantes en la homeostasis, incluyendo el mantenimiento de la integridad endotelial y control de la permeabilidad, es una proteína transportadora de fármacos y muchas sustancias endógenas, tiene propiedades antioxidantes, participa en las funciones del metabolismo y ácido-base, disminuye

la agregación plaquetaria, disminuye el aumento de la antitrombina, y mucho más. La albúmina también puede conferir protección contra el daño por isquemia y reperfusión.⁷

La albúmina sérica humana se ha utilizado en pacientes veterinarios debido a la falta de productos de origen animal en el comercio. Al igual que en medicina humana, su uso es controvertido, pero un elemento importante de la controversia gira en torno a la seguridad veterinaria, debido al potencial de reacciones de hipersensibilidad graves a una proteína de la sangre de otra especie. La infusión de albúmina humana al 25% provoca una fuerte respuesta de anticuerpos IgG en el perro, con un máximo de varias semanas después de la administración. Reacciones adversas graves inmediatas y tardías han sido reportadas en los perros en estado crítico y saludable.¹⁶

Otro estudio clínico retrospectivo informó sobre el uso de albúmina humana al 25% (Plasbumin®) desde Junio 1997 a Diciembre 2001, asociado a la determinación del aumento de albúmina sérica y presión arterial sistémica en perros y gatos, el cual fue realizado con registros médicos de 66 animales (64 perros, dos gatos) en el Ontario Veterinary College. En este estudio se pudo concluir que la albúmina humana al 25% puede administrarse con seguridad a animales en estado crítico y que un aumento en los niveles de albúmina y presión sanguínea es esperable.⁷

En otro estudio clínico retrospectivo, se describió la administración de albúmina sérica humana al 5% en 588 perros y gatos (418 perros y 170 gatos) con estado crítico de hipoalbuminemia (albúmina sérica menor a 20 g/L [2.0 mg/dL]), los cuales se vieron favorecidos al recibir una infusión de albúmina sérica humana al 5% y no recibieron infusión de otros coloides.¹⁵ En este estudio se pudo concluir que la administración de albúmina sérica humana al 5% pareció ser segura en un amplio grupo de pacientes críticos, perros y gatos hipoalbuminémicos. Pero los resultados deben ser interpretados con precaución debido a la naturaleza retrospectiva y descriptiva del estudio, la ausencia de grupos control y la falta de datos de seguimiento, así como por las complicaciones potencialmente mortales en la administración de albúmina sérica humana registrada por otros autores.¹⁵

ALBÚMINA

La mioglobina, hemoglobina y albúmina se cree que han evolucionado desde una única molécula ancestral común, que consta de 77 residuos de aminoácidos, hace aproximadamente 100-530 millones de años.¹³ Los análisis realizados en la secuencia de aminoácidos han demostrado una relación evolutiva entre la albúmina en diferentes especies animales.¹³

El diseño de la albúmina le permite asumir muchas funciones fisiológicas importantes en el cuerpo. La albúmina es altamente flexible y consiste en una sola cadena de aminoácidos cuya estructura se basa principalmente en 17 puentes disulfuro. Los puentes disulfuro resultan en forma de un elipsoide conocido como esferocoloide, que consiste en una cara polar externa y un canal central no polar interna que contiene los restos hidrofóbicos e hidrofílicos. La naturaleza hidrofílica de la estructura exterior del alfa-hélice hace que sea altamente soluble en agua del plasma.¹³

La albúmina contiene muchos residuos de aminoácidos cargados, lo que resulta en una carga neta de negativa de -19 en el pH fisiológico normal. El endotelio vascular en la mayor parte del cuerpo tiene poros capilares con medición de 7.6 nanómetros de ancho, un tamaño ligeramente más pequeño que la molécula de albúmina. La carga negativa, junto con su gran tamaño molecular de 69 kDa, favorece la retención de la albúmina en el espacio vascular en condiciones normales. La albúmina puede unirse de forma reversible a ambos cationes y aniones, lo que le permite ser una importante molécula portadora de sustancias en el cuerpo.⁶

Síntesis de albúmina:

La síntesis de albúmina se produce exclusivamente en el hígado, representando aproximadamente el 50% de las sustancias sintetizadas por este órgano. Muchos factores influyen en la síntesis de albúmina, como la nutrición, concentración de potasio intracelular, presión oncótica coloidal plasmática y hormonas. Sin embargo, la síntesis principalmente está regulada por el estado nutricional y la presión oncótica coloidal plasmática en el espacio intersticial hepático.⁶

Los osmorreceptores hepáticos dentro de la matriz intersticial pueden detectar cambios en la presión oncótica del plasma. Los lechos vasculares hepáticos difieren de otros establecidos en otras partes del cuerpo al tener un mayor tamaño de poros capilares y una proteína reflejo de coeficiente cero, lo que los hace permeables a las moléculas cuyo tamaño es inferior a 620 kDa. Las moléculas como la albúmina y globulinas, así como coloides sintéticos, tales como el hidroxietilalmidón y dextranos, pueden acumularse en la matriz intersticial del hígado para mediar en la presión oncótica coloidal plasmática. Se ha demostrado que los cambios en la presión oncótica coloidal plasmática en el intersticio hepático producen cambios inversos en la síntesis de albúmina. Por ejemplo, los aumentos anormales en la presión oncótica coloidal plasmática tras la administración exógena de coloides naturales y sintéticos pueden resultar en la supresión de la síntesis de albúmina. Por el contrario, en los estados de hipoalbuminemia

disminuye la presión oncótica coloidal plasmática intersticial hepática, estimulando la síntesis de albúmina cuando los nutrientes adecuados estén disponibles (Figura 1).⁶

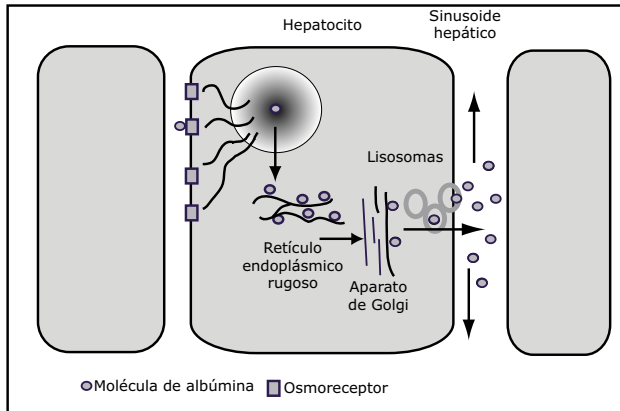


Figura.1 Producción de albúmina. Osmorreceptores dentro de la matriz extracelular, respondiendo a una disminución en la presión oncótica plasmática mediante producción de señales del hepatocito y liberación de albúmina (modificado de Mazzafero et al)⁶.

La nutrición y la ingesta adecuada de nitrógeno son esenciales para la síntesis normal de albúmina. En tiempos de una nutrición adecuada, la síntesis de albúmina consume aproximadamente el 6% de la ingesta diaria de nitrógeno. En individuos normales, la tasa de síntesis de albúmina no es constante, sino que el hígado trabaja sólo a un tercio de su capacidad de producción de albúmina como prevención a un estado de hiperalbuminemia. Esto sirve como un mecanismo de conservación y para disponer de aminoácidos para otros fines.⁶

El ambiente hormonal afecta a la síntesis de albúmina. Los efectos de cortisol, tiroxina, hormonas sexuales y hormona del crecimiento son todas aditivas. *In vitro*, la adición de cortisona, tiroxina y testosterona en los hepatocitos estimulan la síntesis de albúmina. El aumento de estas hormonas también parece causar aumento de la síntesis de albúmina *in vivo*, sin embargo, el aumento de las concentraciones de albúmina no se considera clínicamente. Aunque la síntesis de albúmina es mayor en pacientes con hiperadrenocorticismos e hipertiroidismo, la concentración de albúmina circulante no se eleva debido al aumento simultáneo en la tasa de degradación de la albúmina y su pérdida.⁶

El mecanismo de degradación de la albúmina es menos conocido que su síntesis. Aproximadamente, el 4% de la albúmina corporal total se degrada diariamente a una tasa directamente relacionada con la concentración de albúmina.⁶ Sin embargo, los sitios de la degradación de la albúmina son en gran parte desconocidos.⁶ La opinión predominante es que el catabolismo de

la albúmina se lleva a cabo en todo el cuerpo. La vida media de la albúmina en perros normales es de aproximadamente 8,2 días.⁶ En los estados de hipoalbuminemia, disminuye la tasa de degradación en un intento de conservar la albúmina.⁶

Además de la síntesis y la degradación de la albúmina, la concentración de albúmina sérica se ve afectada por pérdidas del cuerpo, intercambio entre los compartimentos intra y extravascular, y el volumen en que la albúmina es dispersada. La concentración sérica de albúmina representa aproximadamente el 30 a 40% de las reservas corporales totales. Un total de 60 a 70% de albúmina se encuentra en el espacio intersticial de la piel, músculo, hígado, pulmón, corazón, riñones y bazo.⁶ Tras la síntesis, la distribución de la albúmina al extravascular alcanza el equilibrio dentro de 7 a 14 días en individuos normales. Aproximadamente, el 75 a 85% del intercambio de albúmina intravascular con el intersticial (extravascular) es en pool cada dos a tres días (Figura 2).⁶

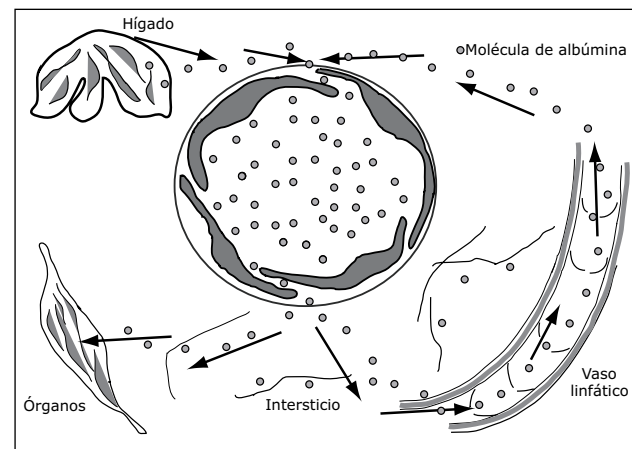


Figura.2 Distribución de albúmina en el cuerpo. Del total de albúmina corporal, 30 a 40% existe en el espacio intravascular y 50 a 70% en el espacio intersticial. La concentración intravascular de albúmina, cuando hay pérdida, se mantiene en los nodos linfáticos mediante el movimiento de albúmina intersticial y luego en la vena cava craneal. Cuando es administrado el tratamiento con albúmina, la reserva intersticial es la primera en ser reemplazada (modificado de Mazzafero et al)⁶.

El pool de albúmina extravascular sirve como una fuente para llenar el pool intravascular durante momentos de estrés y la pérdida aguda. Durante un período de pérdida aguda de albúmina o disminución en la síntesis, no hay un equilibrio rápido de la albúmina extravascular al espacio intravascular hasta que el suministro extravascular se agota. Algunos restos de albúmina siguen enlazados al tejido y, por lo tanto, no se encuentran disponibles para llenar el pool intravascular. La pérdida aguda de la albúmina intravascular puede ocurrir cuando la integridad capilar se ve comprometida, por ejemplo, con la inflamación o disfunción renal

glomerular, dando lugar a cambios anormales de líquidos y disfunción de órganos importantes.⁶

Indicaciones para la administración de albúmina:

El rango normal en las concentraciones de albúmina sérica para perros y gatos es de 29 a 43 g / L [2,9 a 4,3 g / dL].¹⁶

Los frascos de albúmina sérica humana al 20 ó 25% (Figura 3) pueden ser almacenados a temperatura ambiente y tienen una vida útil larga.



Figura. 3 Albúmina sérica humana utilizada en el tratamiento de gastroenteritis hemorrágica en pacientes caninos hipoalbuminémicos del Hospital Veterinario de Santiago (Albúmina Humana 20% Octapharma, laboratorio Bagó).

Las recomendaciones sugeridas para la administración de concentrados de albúmina son los siguientes:¹⁶

- Hipotensión refractaria.
- Pacientes con hipoalbuminemia severa (Albúmina menor a 15 g / L [menor a 1,5 g / dL] o menor a 18 g / L [menor a 1,8 g / dl] durante deshidratación e hipovolemia) con pérdidas en curso (por ejemplo, peritonitis, derrame pleural, gastroenteritis hemorrágica).
- Combinado con plasma fresco congelado en pacientes sépticos con hipoalbuminemia.

- Antes de la biopsia quirúrgica en pacientes con enteropatías perdedoras de proteínas. Aunque los niveles bajos de albúmina no se considera que influyen en la cicatrización de heridas quirúrgicas, es posible que a valores muy bajos puedan influir. Un aumento de los niveles albúmina antes de la biopsia puede tener un efecto de protección adicional en la reducción de edema del intestino con una mejora en la perfusión y suministro de oxígeno.

- Pacientes con hipoalbuminemia marcada que continúan con vómito.
- Hipotensión refractaria asociada a dilatación vólvulo gástrico.
- Pacientes con hipoalbuminemia marcada, que tienen insuficiencia o falla hepática reversible (por ejemplo, shunt-portosistémico, hepatitis aguda), en los que la baja concentración de albúmina contribuye a la mortalidad.

Protocolo de administración de albúmina sérica humana al 25%:

Cuando el tiempo lo permite (no en emergencia), se administra una dosis de prueba de 0,25 ml/kg/h por más de 15 minutos mientras se monitorea frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura (línea de base antes de la transfusión y al final de la dosis de prueba). La infusión se debe interrumpir si aparecen efectos adversos, tales como inflamación facial o signos de otro tipo propios de anafilaxia. Nuevamente, se deben medir los parámetros vitales al término de la transfusión.⁷

El volumen máximo administrado a cualquier perro es de 25 ml/kg (6,25 g/kg) administrado continuamente por más de 72 horas; el volumen medio administrado a cualquier perro es de 5 ml/kg (1,25 g/kg).⁷ El volumen máximo especificado para un paso lento o en bolo lento para tratar la hipotensión es de 4 ml/kg (1,0 g/kg), con un volumen medio de 2 ml/kg (0,5 g/kg).⁷ El rango de velocidad de infusión continua (CRI), después de una administración en bolo, es de 0,1 a 1,7 ml/kg/h (0.025-0.425 g/kg) por más de 4 a 72 horas.⁷ Las infusiones son empíricamente seleccionadas para satisfacer valores bajos de lo normal. Los tiempos de infusión más cortos son los más comúnmente utilizados para la hipotensión refractaria. Se ha demostrado que la administración continua de la albúmina en pacientes pediátricos humanos en dosis de 1 g/kg cada 24 horas mantiene altos los niveles de albúmina sérica (34% superior a la línea de base a las 24 horas) respecto a la misma dosis en forma de infusión de 4 horas (14% mayor superior a la línea de base a las 24 horas). La infusión en bolo de albúmina tiende a facilitar su degradación y mayor pérdida en los estados de fuga capilar.¹⁶

Efectos adversos.

La albúmina sérica humana es un antígeno

y puede provocar una respuesta inmune. El dueño de la mascota debe ser consciente de ello y debe ser advertido sobre la posible aparición de una respuesta inmediata o retardada. Los signos clínicos de la respuesta retardada deben estar claramente indicados para facilitar el reconocimiento temprano y la intervención terapéutica.¹⁶

Los posibles efectos adversos inmediatos corresponden a tiempo de coagulación prolongado, aumento del esfuerzo respiratorio, vómitos y fiebre en algunos casos. Los posibles efectos adversos retardados son poliartritis vinculada a lesión del tracto intestinal, vasculitis o dermatitis.¹⁶

Para contrarrestar estos efectos se describe el uso, dependiendo de la gravedad, de prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg / cada 12 horas el día primero, seguido de 1 mg kg cada 12 horas durante dos semanas.¹⁶

En caso de producirse edema facial se aplica difenhidramina por vía intramuscular a dosis de 1 a 2 mg/kg y debe repetirse cada ocho horas según sea necesario.¹⁶

EXPERIENCIA CLÍNICA

A modo de una evaluación preliminar, se caracterizaron tres pacientes que recibieron albúmina humana al 20% con el fin de conocer las implicancias prácticas de su aplicación y definir su incorporación dentro de los protocolos terapéuticos del Hospital Veterinario de Santiago. En ellos se registraron las variables epidemiológicas, sexo, raza, edad y signología que motivó la consulta, así como el resultado de exámenes complementarios efectuados (perfil bioquímico, hemograma, presión arterial).

En los tres pacientes se realizaron exámenes para el diagnóstico confirmatorio (coprológico, prueba de ELISA fecal para parvovirus, anticuerpos o PCR para virus distémper).

Se utilizó albúmina humana al 20% (Octapharma, Laboratorio Bagó) (Fig 3), con una dosis de 1,25 g/Kg en tasa de infusión continua apoyado por la utilización de bomba de infusión. Se registraron los efectos adversos presentados y la evaluación clínica del enfermo, su presión arterial, temperatura rectal y apetito. Se evaluó la concentración de albúmina sérica cada 12 horas y presión arterial cada ocho horas, así como la evolución de la signología gastroentérica.

A esto se adicionó la terapia general del paciente gastroentérico hospitalizado (fluidos cristaloides que correspondieron a suero Ringer Lactato o NaCl 0,9% en dosis de 20 ml/Kg/hora, antiemético intravenoso correspondiente a metoclopramida u ondasetron, antimicrobianos,

entre otros). Todos los pacientes recibieron mediante sonda nasogástrica el alimento Ensure ®.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Los tres pacientes correspondieron a cachorros que ingresaron con vómitos, diarreas sanguinolentas y que se presentaron hipotensos e hipovolémicos, con depresión marcada al momento de la consulta. Los tres resultaron positivos en el test de ELISA para parvovirus. Su anamnesis indicaba calendarios de vacunación incompletos o nulos y sus pruebas corpoparasitarias y de distémper fueron negativas. Las edades correspondieron a dos meses (poodle), tres meses (beagle) y un año de edad (mastín) y, respectivamente, sus niveles de albúmina al ingreso a hospitalización fueron de 1,5; 1,8 y 1,5 mg/dl, con presiones arteriales en mm de Hg de 60; 70 y 65 mm Hg respectivamente.

Los tres pacientes a las 12 horas de hospitalización mostraron normalización de sus niveles de albúmina sérica y de presión arterial, manteniéndose los signos de vómitos y diarreas por 48 horas aproximadamente, de menor gravedad al pasar las horas. En ningún paciente se observaron reacciones adversas inmediatas ni retardadas a los controles de 7 y 14 días.

DISCUSIÓN

La albúmina sérica humana al 20% ó 25% es una proteína extraña y potencialmente puede causar reacciones autoinmunes. Es por esta razón que se recomienda el uso de la albúmina sérica humana después de una evaluación clínica profunda y evaluación de exámenes complementarios, toma de muestra para el análisis de riesgos, para así determinar que los beneficios superan los riesgos potenciales de efectos adversos. Si es evidente que un animal en estado crítico puede sucumbir a su enfermedad debido a los problemas asociados con hipoalbuminemia severa, el beneficio superará el riesgo. Además, se debe informar al propietario del potencial de reacciones retardadas mediadas inmunológicamente, describir estas lesiones y seguir el caso cada semana para asegurarse de que no se haya producido reacción. Aunque hay muchos atributos positivos en la administración de albúmina sérica humana al 20%, parece que hay situaciones específicas en las cuales la albúmina sérica humana puede ser indicada y otros en los que no puede estar indicada. No se debe asumir que "un producto es para todos".

En los pacientes en estudio, que presentaron déficit en la concentración de albúmina sérica y que fueron tratados con albúmina humana 20%, se pudo observar una favorable respuesta hemodinámica de los individuos, sin la presentación de reacción adversa al producto.

Para los tres casos clínicos estudiados, se observó que el uso de albúmina humana al 20% produce un aumento considerable en la PAS manteniendo la volemia dentro de los rangos normales. Además, se aumenta considerablemente la concentración de albúmina sérica del paciente, lo que conlleva a obtener una menor pérdida de líquidos y sangre por trasudados hacia el lumen intestinal, evitando así una deshidratación severa producto de los vómitos y diarreas severas propias de esta enfermedad.

A pesar que la literatura describe casos de reacciones adversas a albúmina humana 20% en pacientes caninos, se puede sugerir que los beneficios de su uso son mayores con respecto a sus desventajas.

La alimentación por sonda nasogástrica es otro punto clave para evitar la anorexia, ya que para los tres casos estudiados hubiese sido muy difícil mantener el requerimiento energético metabólico. En conjunto con este manejo, la administración de fármacos antieméticos se hace indispensable, ya que para los tres casos en estudio, cursaron con episodios de vómitos severos durante la alimentación por sonda nasogástrica y alimentación voluntaria.

El alto costo en el mercado de la albúmina humana al 20% podría condicionar su uso en el tratamiento para aquellos propietarios con dificultades económicas (\$20.000 el frasco de 50 ml). El precio del producto determinó que este estudio piloto se realizara tan sólo con tres pacientes, que fueron los que pidieron incorporar este insumo adicional a la terapia hospitalaria. Resulta fundamental realizar estudios a futuro en el medio nacional, que comparen protocolos terapéuticos que utilicen este producto respecto a un grupo control, con un suficiente número de individuos que permita un análisis detallado de sus efectos y potenciales reacciones adversas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tams, T. Gastrointestinal Symptoms. En su: Handbook of Small Animals Gastroenterology. Segunda Edición, St. Louis, Missouri, United States of America, Editorial Elsevier's Health Sciences. 2003: 1-50.
- 2.- Trotman, T. Gastroenteritis. En: Silverstein D, Hooper K. Small Animal Critical Care Medicine. Canadá, Editorial Saunders Elsevier. 2009: 558-562
3. Tams, T. Acute Medical Diseases of the small intestine. En su: Handbook of Small Animals Gastroenterology. Segunda Edición, St. Louis, Missouri, United States of América, Editorial Elsevier's Health Sciences. 2003: 208-210 .
4. Ford, R. y Mazzafero, E. Emergency management of specific conditions. En su: Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment. Décima Edición, St. Louis, Missouri, United States of America, Editorial Elsevier's Health Sciences. 2006: 173.
5. Aldrich J. Shock fluid and fluid change. En: Silverstein D, Hooper K. Small Animal Critical Care Medicine. Canada, Editorial Saunders Elsevier. 2009: 276-278.
6. Mazzafero E, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 12(2) 2002: 113-124.
7. Mathews K, Barry M. The use of 25% human albumin: outcome and efficacy in raising serum albumin and systemic blood pressure in critically ill dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 15(2) 2005: 110-118 pp.
8. Willard M. Clinical Manifestation of Gastrointestinal Disorders, Digestive System Disorders En: NELSON, R. y COUTO, G. Small Animal Internal Medicine. Cuarta edición. Editorial Mosby Elsevier. 2009a: 351-360.
9. Willard M. Manual of Canine and Feline Gastroenterology. En su: Gastrointestinal Haemorrhage. Segunda edición. (Figuras de 1 a 3). 2005: 91-93.
10. Chapman P. Vomiting and Regurgitation. En: Silverstein D, Hooper K. Small Animal Critical Care Medicine. Canada, Editorial Saunders Elsevier. 2009: 575.
11. Willard M. Clinical Manifestation of Gastrointestinal Disorders, Disorders of the Stomach En: NELSON, R. y COUTO, G. Small Animal Internal Medicine. Cuarta edición. Editorial Mosby Elsevier. 2009b:428.
12. Silverstein D. Shock fluids and fluids challenge. En: Silverstein D, Hooper K. Small Animal Critical Care Medicine. Canada, Editorial Saunders Elsevier.2009: 278.
13. Silverstein, D. Daily Intravenous Fluid Therapy. En: Silverstein D, Hooper K. Small Animal Critical Care Medicine. Canada, Editorial Saunders Elsevier. 2009: 274.
14. Snow S, Jutkowitz A, Brown A. Trends in plasma transfusion at a veterinary teaching hospital: 308 patients (1996-1998 and 2006-2008). Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 20(4) 2010: 441-445.
15. Viganó F, Perissinotto L, Bosco, R. Administration of 5% human serum albumin in critically ill small animal patients with hypoalbuminemia: 418 dogs and 170 cats (1994 -2008). Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 20(2) 2010: 237-243.
16. Mathews K. Veterinary Clinics Small Animal Practice. En su: The Therapeutic Use of 25% Human Serum Albumin in Critically ill Dogs and Cats. 38; 2008: 595-605.